Évolution clinique et taux circulants du venin dans les envenimations scorpioniques au Maroc.

B. El Hafny & N. Ghalim

Unité des venins et toxines, Département de recherche, Institut Pasteur du Maroc,Casablanca,Maroc.

Summary: **Scorpion envenomations and antivenom therapy in Morocco.**

We conducted a clinical and biological study was conducted in Morocco in order to assess the effi cacy of antivenom therapy against scorpion stings. Epidemiological and clinical data were collected in 275 patients envenomed by Androctonus mauretanicus mauretanicus and Buthus occitanus scor pions. Patients received antivenom or symptomatic drugs. Blood samples were collected upon hos pital admission, at 1 hr and 3 hrs after the treatment. An enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was set up to quantify the venom levels in serum of envenomed patients. Mean serum venom concentrations showed an association between clinical signs and the venom level. The venom concentration at admission, in patients who received 10 ml of antivenom, was significantly reduced after antivenom therapy. The decrease was less important in patients who received only 2 to 5 ml of antivenom. No difference was shown in the venom concentration of patients not treated with antivenom. The clinical signs decreased significantly after antivenom treatment. The absence of antivenom administration increased the risk to develop clinical signs at the end of hospitalisation. This risk was much higher when the delay between scorpion sting and hospital admission increa sed. The results of our study have demonstrated the efficacy of antivenom in reducing circulating venom and symptoms. Antivenom therapy is more efficient when administred as soon as possible after envenomation and with appropriate quantities of antivenom. This study is favourable to the use of SAS but a prospective study would be useful to confirm these data.

scorpion sting
envenomation
antivenom therapy
Morocco
Northern Africa

Résumé :

Afin de montrer l'effet du sérum anti-scorpionique (SAS) dans la neutralisation du venin circulant et l'amélioration de l'état clinique du patient envenimé par piqûre de scorpion, nous avons mené une étude épidémiologique et clinico-biologique dans quatre provinces du Royaume où les envenima tions scorpioniques sont endémiques. Deux cent soixante-quinze patients ont été inclus dans l'étude. Ces patients ont reçu l'antivenin et/ou d'autres médicaments. Les enquêteurs ne sont pas intervenus dans la prise en charge du patient par le clinicien. Des prélèvements sanguins ont été effectués à l'arrivée du patient à la structure sanitaire (T_0) puis 1h et 3h (T_1 et T_3) après. La concen tration du venin dans les sérums des patients a été quantifiée par tests ELISA. Le dosage des concen trations sériques du venin à T0 montrait une relation proportionnelle entre la concentration du venin circulant et la sévérité des signes cliniques chez les patients envenimés. La concentration du venin n'était pas modifiée chez les patients traités sans SAS. En revanche, nous avons noté une diminu tion de la concentration du venin, après administration du SAS. Cette diminution était hautement significative chez les patients ayant reçu 10 ml de SAS. L'analyse multivariée montrait que les fac teurs de risque d'une évolution défavorable des patients envenimés étaient liés essentiellement à l'insuffisance de la dose du SAS, ou à son absence, et au délai de son administration: l'absence de prescription du SAS ou l'administration d'une faible dose augmente le risque d'une mauvaise évo lution clinique du patient envenimé et ce risque est d'autant plus élevé que la prise en charge se fait tardivement. Nous pouvons conclure que la conduite thérapeutique vis-à-vis d'un envenimé doit comprendre obligatoirement un traitement spécifique par le SAS visant à neutraliser le venin circu lant. Ce traitement est optimisé si la dose administrée est suffisante et la prise en charge du patient est rapide. Cette étude rétrospective plaide en faveur de l'utilisation du SAS, mais une étude pros pective serait utile pour confirmer ces données.

piqûre de scorpion
envenimation
sérothérapie
Maroc
Afrique du Nord

Introduction

Les envenimations scorpioniques constituent par leur fréquence et leur gravité un problème majeur de santé publique au Maroc. Les enfants en sont les principales victimes. Plusieurs d'entre eux sont hospitalisés chaque année et de nombreux patients décèdent.
La sérothérapie, fondée sur les propriétés antitoxiques du sérum des animaux immunisés, est le seul traitement spécifique de lutte contre les envenimations scorpioniques. Elle repose sur l'administration d'anticorps spécifiques qui ont pour effet de complexer, extraire et éliminer les molécules toxiques qui sont à l'origine de troubles graves et mortels.
Après un usage inconditionnel, la sérothérapie anti-scorpionique se heurte à certaines controverses. Les raisons de la désaffection sont liées, d'une part, à l'induction d'effets secondaires et, d'autre part, au manque d'études contrôlées définissant clairement sur quels critères cliniques on peut décider d'administrer un sérum antivenimeux et à quelle dose.

De nos jours, les techniques de préparation des anticorps, notamment la digestion pepsique des IgG en F(ab')$_2$ et leur purification contribuent largement à l'augmentation de l'efficacité du sérum et à l'élimination des substances susceptibles d'entraîner des effets indésirables.

Cependant, les informations qui permettent de fixer les conditions d'utilisation des sérums sont fondées sur des observations cliniques fragmentaires.

Au Maroc, la sérothérapie anti-scorpionique est utilisée depuis plusieurs années. Cependant, elle n'est probablement pas réalisée dans des conditions satisfaisantes de sorte que son efficacité est contestée par certains. Ceci tient au fait qu'aucune étude rigoureuse n'a été effectuée dans notre pays pour démontrer la neutralisation du venin par le sérum anti-scorpionique (SAS), prouver d'une manière certaine son efficacité clinique et offrir aux praticiens des protocoles clairs et précis.

Dans le but de démontrer le rôle neutralisant du SAS dans la neutralisation du venin circulant et l'amélioration de l'état clinique du patient envenimé, nous avons mené une étude épidémiologique et clinico-biologique dans quatre provinces du Royaume.

Patients, matériel et méthodes

Patients

Deux cent soixante-quinze cas d'envenimation scorpionique ont été colligés, répartis entre 4 provinces où les envenimations scopioniques sont endémiques (El-Kalaa, El Jadida, Agadir et Tan Tan). Ces cas regroupent toute personne piquée par un scorpion et se présentant dans les dispensaires, les centres de santé et les urgences des hôpitaux des quatre provinces de juillet à octobre 1997. Les données épidémiologiques et cliniques (nom, âge, sexe, espèce de scorpion, heure de la piqûre, traitement appliqué, manifestations cliniques et la durée d'hospitalisation) ont été recueillies par les enquêteurs sur une fiche de renseignements cliniques. La sévérité de l'envenimation a été évaluée par le clinicien selon une classification en 3 grades: grade I (envenimation légère), grade II (envenimation modérée) et grade III (envenimation sévère). L'ensemble de ces données épidémiologiques et cliniques est regroupé dans le tableau I.

Des 275 patients, 49 % ont été traités par le SAS, 35 % avec d'autres médicaments (calcium, corticoïdes, antihistaminiques) et 16 % ont reçu les deux traitements. Sur 179 patients traités avec le SAS, 27% ont reçu 2 à 5ml ou moins et 73% ont reçu 10ml ou plus. Le SAS a été injecté par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Les enquêteurs ne sont intervenus en aucune façon dans la prise en charge des patients.

Des prélèvements sanguins ont été effectués chez les patients envenimés après leur consentement, selon un protocole approuvé par la direction épidémiologique du Ministère de la Santé du Maroc. Un prélèvement a été effectué immédiatement après l'admission des patients à l'hôpital. D'autres prélèvements ont été effectués 1 et 3h après le début du traitement (antivenin et/ou autres drogues).

Antivenin

Le SAS est produit et commercialisé par l'Institut Pasteur du Maroc. Il contient des fragments F(ab')$_2$ qui sont préparés à partir de sérums des équidés hyperimmunisés contre le venin du scorpion noir *Androctonus mauretanicus mauretanicus (A.m. m.)*. Il neutralise au minimum 12,5 DL_{50} souris par ml.

Tableau I.

Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients envenimés.
Epidemiological and clinical characteristics of envenomed patients.

paramètres	patients (n =275)	(%)
sexe		
homme	134	(48,7)
femme	141	(51,3)
intervalle d'âge (années)		
0 - 14	75	(27,3)
15 - 29	91	(33,1)
30 – 44	60	(21,8)
> 44	49	(17,8)
espèce de scorpion		
Androctonus mauretanicus mauretanicus	229	(83,3)
Buthus occitanus	38	(13,8)
non spécifié	8	(2,9)
siège de la piqûre		
membres supérieurs	142	(51,6)
membres inférieurs	119	(43,3)
autres parties du corps	14	(5,1)
heure de la piqûre		
0 h - 6 h	22	(8)
6 h – 12 h	82	(29,8)
12h – 18 h	34	(12,4)
18h – 24 h	129	(46,9)
non spécifié	8	(2,9)
origine des patients		
rural	203	(73,8)
urbain	69	(25,1)
non spécifié	3	(1,1)
signes cliniques		
douleur (n = 217)	185	(85,3)
sensation de brûlures (n =192)	93	(48,4)
transpiration (n = 256)	30	(11,7)
frissons (n = 258)	11	(4,3)
hyperthermie (n = 249)	8	(3,2)
grade clinique		
grade I	247	(90)
grade II	28	(10)

Dosage du venin dans les sérums des patients par tests ELISA

Pour mettre au point la méthode du dosage de venin, nous avons tout d'abord purifié des anticorps (fragments Fab'$_2$) dirigés contre la fraction toxique du venin. Ces anticorps ont été utilisés pour la sensibilisation des plaques de microtitration et la préparation du conjugué (Fab'$_2$) couplés à la peroxydase.

La sensibilité et la spécificité de la technique ont été préalablement validées. Elle permet la détection de concentration du venin de l'ordre du nanogramme. La spécificité de la méthode a été contrôlée par rapport à différents venins de scorpions et de serpents (scorpions *A.m.m.* et *Buthus occitanus (B.o.)*, vipères *Macrovipera lebetina* et *Cerastes cerastes*, Elapidae *Naja haje*). Les résultats montrent qu'il n'y a aucune réponse pour le venin des deux vipères et de l'Elapidae. En revanche, le test permet de détecter et de doser les venins de scorpions *A.m.m* et *B.o.*

Les échantillons à tester sont distribués en double à raison de 100 µl par puits dans des plaques préalablement sensibilisées par le fragment F(ab')$_2$ (10 µg·ml^{-1}). Les plaques sont incubées 1 h à 37 °C. 100 ml de conjugué Fab'$_2$-peroxydase sont déposés et incubés 45 mn à 37 °C. La présence d'antigènes du venin fixés sur la plaque est révélée par l'addition de 100 ml d'O-phénylènediamine en tampon phosphate 10 mM, pH 7.3, contenant 0,06 % de peroxyde d'hydrogène. Après 10 minutes d'incubation à l'obscurité, la réaction est arrêtée avec 50 ml d'acide sulfurique 2N. La densité optique est mesurée à 492 nm. La concentration de venin dans l'échantillon à tester est déduite à partir d'une courbe standard réalisée avec des concentrations connues de venin dilué.

Analyse statistique

Les tests statistiques et l'analyse des renseignements cliniques et du dosage biologique ont été effectués sur logiciel Statistical Packard for Social Science (SPSS: Institut SPSS, Chicago, IL) utilisant des tests d'associations: ANOVA, χ^2 de Pearson et Ratio de côte ainsi qu'une analyse multivariée (régression logistique hiérarchique). Les résultats sont considérés significatifs quand p est inférieur à 0,05.

Résultats

Relation entre le grade des patients à l'admission et la concentration du venin circulant

Les patients admis avec un grade I ont une concentration moyenne de venin circulant de 17,82 ±1,9 ng·ml^{-1}, alors que ceux qui sont admis dans un état plus grave, grade II, montrent une concentration moyenne de venin circulant de 37 ± 10,8 ng·ml^{-1} (figure 1). Ce résultat montre que la sévérité de l'envenimation est fonction de la concentration du venin inoculé.

Évolution de la concentration du venin en fonction de la dose du SAS

Une heure après administration du SAS, nous notons une diminution de la concentration du venin de 65,6% pour une dose de 10 ml et de 22,6 % pour une dose de 2 à 5 ml. Trois heures après administration du SAS, cette diminution atteint 27,53 % et 74,58 %, respectivement pour la dose 2-5 ml et 10-20 ml (figure 2). Ceci reflète l'effet de la dose du SAS sur le taux du venin circulant. Plus la dose du SAS augmente, plus le taux de venin libre diminue.

Relation entre la dose du SAS administré et le grade clinique à la fin de la prise en charge

Nous notons qu'à la fin de la prise en charge médicale par le centre sanitaire, dans le groupe des personnes qui sont sorties sans aucun symptôme, leur majorité (57 %) a reçu 10 ml de SAS. Dans le groupe de patient qui a pris entre 2 à 5 ml de SAS et le groupe de patients qui n'ont pas pris de SAS, la majorité présente encore des signes cliniques et sont dans le grade I ou

Figure 1.

Importance des signes cliniques en fonction de la dose du SAS.
Severity of the symptoms according to the antivenom doses.

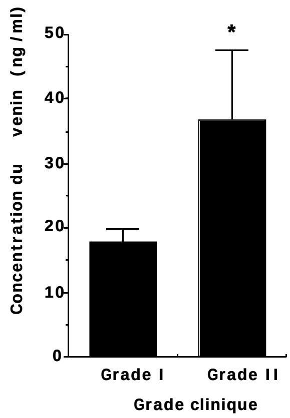


Figure 2.

Évolution de la concentration du venin dans le sang des patients en présence ou non du SAS.
Evolution of venom concentrations in blood of envenomed patients treated or not with the antivenom.

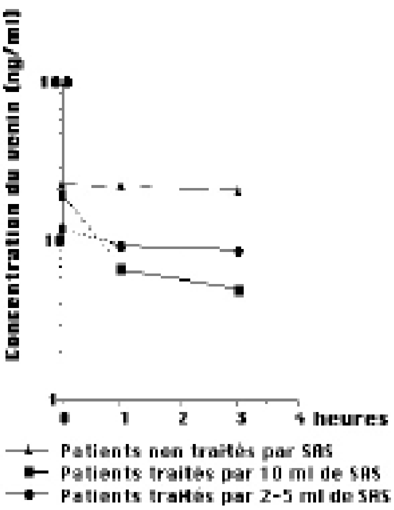
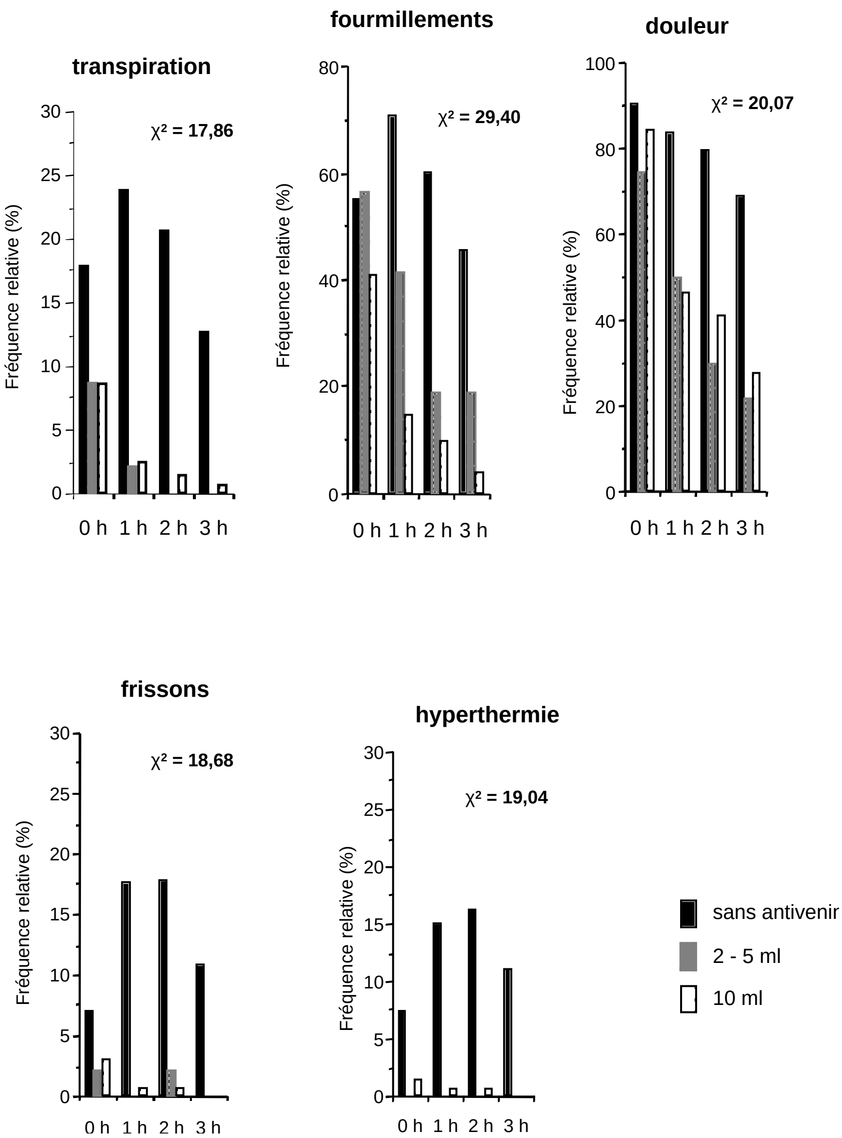


Figure 3.

Evolution des signes cliniques en fonction de la dose du SAS.
Evolution of clinical symptoms according to the antivenom doses.



le grade II. La disparition des signes cliniques est bien corrélée avec la diminution de la concentration du venin circulant.

Évolution des signes cliniques en fonction du SAS

Les symptômes cliniques des envenimations scorpioniques sont très disparates. Le tableau clinique est très polymorphe. À côté des signes locaux régionaux qui sont représentés par la douleur et les fourmillements, nous avons aussi observé des signes généraux qui ont été principalement des frissons, de la transpiration et une élévation de température (figure 3).

Douleur

La douleur diminue en fonction du temps chez les trois groupes de patients ; cette diminution est très significative ($p < 10^{-3}$) chez les patients ayant reçu 10 à 20 ml de SAS. Après 3 heures, la douleur est présente chez seulement 27,9 % des patients ayant reçu 10 à 20 ml de SAS, alors qu'elle est présente chez 69,6 % des patients qui n'ont pas reçu de SAS.

Fourmillements

Chez les patients n'ayant pas reçu le SAS, les fourmillements augmentent pendant la première et la deuxième heure et diminuent légèrement à la troisième heure.
Chez les patients ayant reçu le SAS, les fourmillements diminuent très significativement ($p < 10^{-6}$) à la troisième heure et elles passent d'un pourcentage de patient de 44,8 % à 6,1 %.

Frissons

Dans le groupe n'ayant pas reçu de SAS, le pourcentage des patients montrant des frissons augmente à la première et à la deuxième heure et reste élevé par rapport au moment de la piqûre. En revanche, chez les patients ayant reçu le SAS, les frissons diminuent très significativement ($p < 10^{-4}$) pour s'annuler à la troisième heure.

Transpiration

Comme pour les fourmillements et les frissons, la transpiration augmente avec le temps chez les patients n'ayant pas reçu le SAS. Par contre, dans le groupe traité par le SAS, le pourcentage des patients qui transpirent diminue significativement ($p < 10^{-4}$) de 8,7 % à 0,6 %.

Température

Chez les patients n'ayant pas reçu le SAS, la température augmente avec le temps. Chez les traités par le SAS, elle diminue significativement pour retrouver sa valeur normale en 3 heures.

Effet du SAS chez les patients selon le délai de la prise en charge

L'analyse statistique montre que les patients ayant un temps post-piqûre (TPP) inférieur à 1 heure et n'ayant pas reçu le SAS ont 2,6 fois plus de risque d'avoir une évolution défavorable que ceux ayant reçu le SAS ($p < 0{,}003$). Quand le TPP est supérieur à 1 heure, ce risque atteint 3,6 ($p < 0{,}001$). Le SAS est d'autant plus efficace que les patients arrivent tôt à la structure sanitaire.

Facteurs influençant l'état du patient à la fin de la prise en charge

L'analyse multivariée montre que l'origine géographique des patients et leur état clinique à l'admission à l'hôpital sont des facteurs pronostiques qui influencent l'évolution des signes cliniques à la fin de la prise en charge. La dose de SAS est significativement associée à la diminution de la morbidité liée à l'envenimation.

Tableau II.

Effet de différents facteurs sur le grade à la fin de la prise en charge.
Impact of various factors on grade at the end of the treatment.

paramètres	**évolution en %**		**p**
	mauvaise	**bonne**	
origine			<0,003
urbain	50,8	49,2	
rural	30,5	69,5	
scorpion			<0,73
noir	36,4	63,6	
jaune	29,7	70,3	
autre	37,5	62,5	
sexe			<0,13
féminin	39,8	60,2	
masculin	31,1	68,9	
âge			<0,54
enfant	38,4	61,6	
adulte	34,4	65,6	
siège			<0,004
sus-pelvien	28,2	71,8	
sous-pelvien	45	55	
grade d'entrée			$<10^{-5}$
grade I	30,5	69,5	
grade II	80,8	19,2	
TPP			<0,88
< 1 h	35,8	64,2	
>1 h	38,3	65	
dose			$<10^{-3}$
sans SAS	51,6	48,4	
2-5ml	40,4	59,6	
10-20ml	20,5	79,5	

Discussion

Les piqûres de scorpions constituent au Maroc un vrai problème de santé publique durant la saison chaude.
Les toxines de scorpions affectent un grand nombre d'organes et sont responsables de diverses manifestations pathologiques. La détresse circulatoire et l'œdème pulmonaire sont les causes habituelles de la mort. Les conséquences graves de l'envenimation scorpionique nécessitent donc une prise en charge rapide et adaptée du patient envenimé.
Le dosage par ELISA des concentrations du venin dans les sérums des victimes à l'admission au centre de soin montre une association entre la concentration du venin circulant et le grade clinique des patients envenimés. Des résultats similaires ont été rapportés dans la littérature : DE REZENDE *et al.* (1) ont montré que les patients présentant des manifestations systémiques ont une concentration du venin dans le sang significativement supérieure à ceux présentant uniquement une douleur locale au site d'injection. KRIFI *et al.* (7) ont montré une forte association entre la sévérité de l'envenimation et le taux du venin dans le sang.
La quantification de la concentration des toxines circulantes et l'établissement d'une association entre la concentration du venin, les symptômes cliniques et la sévérité de l'envenimation, nous offrent une base rationnelle pour la détermination de la quantité d'antivenin à administrer.
Le SAS joue un rôle fondamental dans la diminution du taux de venin circulant et la disparition des symptômes cliniques. Le SAS commercialisé par l'Institut Pasteur du Maroc (IPM), produit contre le venin de scorpion noir *A.m.m.*, reconnaît et neutralise de manière croisée le venin du scorpion jaune B.o. DELORI *et al.* (3) ont également rapporté que le SAS fabriqué par l'IPM neutralisait les venins les plus dangereux de l'Afrique du nord. DE REZENDE *et al.* (1) ont également montré l'efficacité du SAS dans la neutralisation du venin de scorpion *Tityus serrulatus* et la diminution des manifestations systémiques chez les patients envenimés.
L'efficacité de la sérothérapie dépend de la dose de SAS administrée. Plus la dose de SAS augmente, plus le taux de venin libre et la symptomatologie clinique diminuent. Les doses

inférieures à 10 ml sont insuffisantes à la bonne évolution clinico-biologique de l'envenimé. ISMAIL *et al.* (6) ont montré que de faibles doses de SAS sont insuffisantes pour faire disparaître les manifestations cardiovasculaires. En Arabie Saoudite, l'administration de doses plus importantes (5 à 20 ml) que celles préconisées auparavant (0,5 à 1 ml) a fait passer la létalité de 4,8 à 0 % (5). Au Brésil, la dose de SAS conseillée est de 40 ml (2).

Cependant, les échecs de la sérothérapie qui ont été rapportés par certains praticiens (4, 8) trouvent dans cette étude une explication partielle. La quantité de sérum antiscorpionique administrée aux patients doit être suffisante pour neutraliser le venin dans l'organisme.

Le TPP s'avère être un élément pronostic qui reflète l'état du malade à l'admission et influence son évolution à la fin de sa prise en charge médicale. Ainsi, le succès du traitement dépend non seulement de la dose de SAS administrée mais également du délai et du type de prise en charge. Le SAS est d'autant plus efficace que le patient arrive tôt à la structure sanitaire.

L'analyse multivariée montre que les facteurs de risque d'une mauvaise évolution des patients envenimés sont liés essentiellement à la dose de SAS et au TPP. L'absence de prescription de SAS ou l'administration d'une faible dose augmentent le risque d'une mauvaise évolution clinique du patient envenimé. Ce risque est d'autant plus élevé que la prise en charge de l'envenimé se fait tardivement.

Conclusion

La conduite thérapeutique vis-à-vis d'un envenimé doit comprendre obligatoirement, entre autres mesures, le traitement spécifique (SAS) visant à neutraliser le venin circulant. Ce traitement est optimisé si l'on tient compte de la dose administrée et du délai d'administration.

Références bibliographiques

1. DE REZENDE NA, CHAVEZ-OLORTEGUI C & AMARAL CFS – Is the severity of *Tityus serrulatus* scorpion envenoming related to plasma venom concentration? *Toxicon,* 1996, **34,** 820-823.
2. DE REZENDE NA, DIAS MB, CAMPOLINA D, CHAVEZ-OLORTEGUI C & AMARAL CFS – Standardization of an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for detection of circulating toxic venom antigens in patients stung by the scorpion *Tityus serrulatus. Rev Inst Med Trop Sao Paulo,* 1995, **37**, 71-74.
3. DELORI P, VAN RIETSCHOTEN J & ROCHAT H – Scorpionism and neurotoxins: An immunological study. *Toxicon*, 1981, **19,** 393-407.
4. GUERON M, MARGULIS G, ILIAS R & SOFER S – The management of scorpion envenomation. *Toxicon*, 1993, **31,** 1071-1076.
5. ISMAIL M – The treatment of scorpion envenoming syndrome: The Saudi experience witn serotherapy. *Toxicon*, 1994, **32**, 1019-1026.
6. ISMAIL M, ABDULLAH ME, MORAD A & AGEET AM – Pharmacokinetics of I-125-labelled venom from the scorpion *Androctonus amoreuxi,* AUD and SAV. *Toxicon*, 1980, **21,** 47-56.
7. KRIFI MN, KHARRAT H, ZGHAL K, ABOULI M, ABROUG F *et al.*– Development of an ELISA for the detection of scorpion venom in sera of humans envenomed by *Androctonus australis garzonii* (AAG) and *Buthus occitanus tunetanus* (BOT): Correlation with clinical severity of envenoming in Tunisia. *Toxicon*, 1998, **36,** 887-900.
8. SOFER S, SHAHAK E & GUERON M – Scorpion envenomation and antivenom therapy. *J Pediatr,* 1994, **124**, 973-978.